

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D 28 AUG 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:** 102 36 688.8**Anmeldetag:** 09. August 2002**Anmelder/Inhaber:** Viatris GmbH. & Co KG, Frankfurt am Main/DE**Bezeichnung:** Neue Kombination von Glucocorticoiden und
Phosphodiesterase-4-Inhibitoren zur Behand-
lung von Atemwegserkrankungen, allergischen
Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven
Lungenerkrankungen**IPC:** A 61 K 31/58

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Siesh



5

Zusammenfassung

10

Neue Kombination von Glucocorticoiden und Phosphodiesterase-4-Inhibitoren zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen

15

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Glucocorticoid, insbesondere Loteprednol, und wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor, insbesondere dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, für eine simultane, sequenzielle oder separate Verabreichung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

20

Neue Kombination von Glucocorticoiden und Phosphodiesterase-4-Inhibitoren zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Kombination von einem Glucocorticoid, insbesondere Loteprednol, und wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor, insbesondere dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, für eine simultane, sequenzielle oder separate Verabreichung bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.

Allergischen Erkrankungen und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) liegen entzündliche Prozesse zugrunde, die durch eine erhöhte Anzahl an Entzündungszellen und erhöhter Freisetzung resp. Sekretion von Entzündungsmediatoren gekennzeichnet sind. Studien über die letzten 20 Jahre haben ergeben, dass eine Entzündung der Atemwege für die Atemweg-Fehlfunktion bei Asthma und COPD von zentraler Bedeutung ist. Vergleichbare Veränderungen wurden bei allergischen Entzündungen der Nase und der Augen beobachtet. Üblicherweise wird die Schleimhaut durch eine Vielzahl von Zellen infiltriert, einschließlich Mastzellen, Eosinophilen und Lymphozyten. Diese Zellen setzen eine Reihe von Mediatoren frei, zu denen insbesondere Interleukin-4 (IL-4), GM-CSF (Granulocyte/Macrophage colony-stimulating factor) und der Tumornekrose Faktor α (TNF- α) gehören, die letztendlich die Entzündungen und die Symptome der allergischen Erkrankungen und der COPD bewirken.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird bei allen allergischen Erkrankungen ein ähnlicher entzündungshemmender Therapieansatz verfolgt. Die Pathologie dieser Erkrankungen ergab, dass der Entzündungsprozess in der Schleimhaut von Patienten primär die Symptomaktivität bestimmt. Unter den entzündungshemmenden Verbindungen, die zur Zeit zur Behandlung von Asthma, Rhinitis oder Konjunktivitis bereitstehen, sind die Glucocorticoide die wirksamsten. Bevorzugt werden topisch verabreichbare Wirkstoffe über eine inhalative, intranasale oder intraokuläre Verabreichung eingesetzt. Aufgrund der erfolgreichen Verwendung von inhalierbaren Glucocorticoiden bei der Behandlung und Prävention von Atemwegs-entzündungen und bleibenden Lungenschäden bei Asthmapatienten wurde dieser therapeutische

Ansatz auch auf COPD-Patienten übertragen, obwohl keine Daten vorliegen, die eine Langzeitwirksamkeit dieser Wirkstoffe bei COPD-Patienten eindeutig belegen könnten (Whittaker AJ, Spiro SG; Curr Opin Pulm Med 2000; 6:104-9).

5 Eine der wichtigsten entzündungshemmenden Eigenschaften von Glucocorticoiden liegt in der Inhibierung der Cytokinfreisetzung. Es ist bekannt, dass mehrere Cytokine wie IL-4, IL-5, GM-CSF und TNF- α an der Atemwegsentzündung beteiligt sind. Die Wirksamkeit von Glucocorticoiden kann teilweise über die inhibierende Wirkung auf die Cytokinsynthese und Cytokinfreisetzung erklärt werden (Marx et al.; Pulm Pharmacol Ther 2002; 15:7-15).

10 Ein Nachteil von Glucocorticoiden liegt in ihren möglichen systemischen Nebenwirkungen wie beispielsweise Wachstumsverlangsamung oder auch Osteoporose. Sinnvolle Maßnahmen zur Verminderung des Risikos von Nebenwirkungen bei topischer Applikation von Glucocorticoiden stellen die Verwendung der minimal wirksamen Dosis oder die Einschränkung der systemischen Verfügbarkeit des Wirkstoffs dar. Einen neuen Weg eröffnet die Verwendung
15 von sogenannten "Soft-Steroiden". Im Gegensatz zu anderen Glucocorticoiden, die meistens erst in der Leber zu pharmakodynamisch inaktiven Metaboliten abgebaut werden, erfolgt bei den "Soft-Steroiden" die metabolische Inaktivierung zum Teil bereits an der Stelle ihrer Verabreichung (intranasal, okulär oder intrapulmonal). In Folge dieser partiellen lokalen
20 Metabolisierung gelangt keine oder nur sehr wenige pharmakodynamisch aktive Substanz in den systemischen Blutkreislauf, so dass praktisch mit den steroidspezifischen Nebenwirkungen nicht zu rechnen ist. Das prominenteste Beispiel dieser neuen Wirkstoffklasse stellt Loteprednol dar, das für die Therapie der allergischen Konjunktivitis und Uveitis bereits
25 zugelassen ist.

Eine weitere Klasse von potentiellen Therapeutika bei allergischen Erkrankungen und COPD stellen die Phosphodiesterase-4 Inhibitoren dar. Phosphodiesterase-Enzyme sind für die Inaktivierung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich. Eine Inhibierung der Phosphodiesterase-4 führt zu einer
30 Erhöhung von cAMP in den Zellen, was wiederum zu einer Runterregulierung der Funktion von nahezu allen proinflammatorischen Zellen respektive Immunzellen führt. Interessanterweise exprimieren Entzündungszellen, die an der Pathogenese von Erkrankungen wie Asthma, Konjunktivitis, Rhinitis oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung beteiligt sein sollen, bevorzugt die Phosphodiesterase-4-Enzyme.

In den letzten Jahren wurde die Entwicklung von Phosphodiesterase-4 Inhibitoren vorange-
trieben, die zur Therapie von allergischen Erkrankungen, Asthma oder COPD einsetzbar sind.
Die in vitro inhibitorische Aktivität auf die Cytokinfreisetzung und die therapeutische Effizienz
in Asthma-Modellen konnten beispielsweise für die Wirkstoffe Roflumilast, Cilomilast oder
auch Piclamilast gezeigt werden (Torphy et al.; Pulm Pharmacol Ther 1999; 12:131-5; Poppe
et al.; Allergy 2000; 55(Suppl 63):270; Giembycz MA; Expert Opin Investig Drugs 2001;
10:1361-79; Ezeamuzie CI; Eur J Pharmacol 2001; 417:11-8). Von besonderem Interesse
sind eine neue Klasse von substituierten Hydroxyindolen, die in der DE 19 818 964, der DE
19 917 504 und der US 6,251,923 beschrieben sind, sowie auch neue 7-Azaindole, die in der
DE 10 053 275 und der PCT/EP 01/12376 offenbart sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die neue Kombination von einem Glucocor-
ticoid mit wenigstens einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor bei der Behandlung von Atem-
wegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven
Lungenerkrankungen vorteilhaft ist. Die add-on Therapie von einem Phosphodiesterase-4
Inhibitor, insbesondere dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-
fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, der oral, intranasal oder inhalativ verab-
reicht wird, mit topischen Glucocorticoiden, insbesondere Loteprednol, zeichnet sich durch
eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit aus, wie auch durch Auftreten von weniger
Nebenwirkungen.

Die Erfindung dient der Verbesserung der Therapie bei Atemwegserkrankungen, allergischen
Erkrankungen, Asthma und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, wie auch deren
Prophylaxe. Mit den in der Kombination enthaltenen Phosphodiesterase-4 Inhibitor und
einem Glucocorticoid können die den Krankheitsbildern zugrundeliegenden Entzündungen
erfolgreich bekämpft werden. Zudem führt die add-on Therapie mit Phosphodiesterase-4
Inhibitor zu einem geringeren Verbrauch an den Glucocorticoiden, was das Risiko von
Nebenwirkungen vermindert.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher eine Zusammensetzung, die ein Glucocorticoid und
wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination umfasst,
und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels. Gegenstand der Erfindung ist
auch ein Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankun-

gen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, das als Wirkstoffe ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination enthält, sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können als Glucocorticoide alle dem Fachmann bekannten Glucocorticoide eingesetzt werden. Bevorzugt werden sogenannte Soft-Steroide verwendet. Als Beispiele für erfindungsgemäß einsetzbare Glucocorticoide können Beclomethason (9-Chlor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion), insbesondere Beclomethasondipropionat, Budesonid (16 α ,17-Butylidendioxy-11 β ,21-dihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion), Ciclesonid (siehe z. B. WO 98/52542 und dort zitierte Literatur), Fluticason (S-(Fluormethyl)-6 α ,9-difluor-11 β -carbothioat), insbesondere Fluticasonpropionat, Mometason (9,21-Dichlor-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion), insbesondere Mometasonfluorat und Loteprednol, insbesondere Loteprednoletabonat (Chlormethyl-17 \square -[(ethoxycarbonyl)oxy]-11 \square -hydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat),
aufgeführt werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Soft-Steroid Loteprednol und dessen pharmazeutisch annehmbare Ester, insbesondere Loteprednoletabonat, verwendet. Die Herstellung von Loteprednol und Loteprednoletabonat ist beispielsweise in dem deutschen Patent DE 3 126 732, dem korrespondierenden US-Patent 4,996,335 und dem korrespondierenden japanischen Patent JP-89011037 beschrieben.

Weitere erfindungsgemäß geeignete Soft-Steroide sind beispielsweise in dem deutschen Patent DE 3 786 174, dem korrespondierenden Patent EP 0 334 853 sowie dem korrespondierenden US-Patent 4,710,495 beschrieben.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können als Phosphodiesterase-4 Inhibitoren alle dem Fachmann bekannten Phosphodiesterase-4 Inhibitoren eingesetzt werden. Dazu gehören insbesondere die Klasse von substituierten Hydroxyindol-Derivaten, die in der DE 19 818 964, der DE 19 917 504 und der US 6,251,923 beschrieben sind, sowie auch neue 7-Azaindol-Derivate, die in der DE 10 053 275 und der PCT/EP 01/12376 offenbart sind. Beispiele für die erfindungsgemäß verwendbaren Phosphodiesterase-4 Inhibitoren stellen Rolipram ((R)-4-[3-Cyclopentyloxy]-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidinon), Roflumilast (Byk-Gulden), Piclamilast (Rhône-Poulenc Rorer), Cilomilast (GlaxoSmithKline) und das Hydroxy-

indol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid) dar. Besonders bevorzugt ist das substituierte Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, das beispielsweise in der DE 19 818 964 beschrieben ist. Die Phosphodiesterase-4 Inhibitoren können auch als pharmazeutisch verträgliche Salze eingesetzt werden, wie sie dem Fachmann bekannt sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird eine Kombination der Wirkstoffe Loteprednolatabonat und N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid) verwendet.

Durch die topische Verabreichung der beiden Wirkstoffe (Steroid und Phosphodiesterase-4 Inhibitor) können therapeutisch wirksame Konzentrationen bereits bei niedrigen Dosierungen erreicht werden. Die Verabreichung der beiden Wirkstoffe kann dabei simultan, sequenziell oder separat in freier oder fixer Kombination erfolgen. Sie können sowohl in einer Einzeldosisform verabreicht werden, wie auch als zwei getrennte Formulierungen, die gleich oder verschieden sein können. So können die beiden Wirkstoffe beispielsweise separat als zwei orale Formulierungen verabreicht werden, oder ein Wirkstoff liegt als orale Formulierung vor, und der andere in topischer Form (intranasal, inhalativ). Die Zugabe kann zur gleichen Zeit, d. h. simultan, erfolgen, oder zeitlich getrennt, worunter sowohl kurze als auch lange Abstände zu verstehen sind, wie z. B. die Verabreichung von Loteprednol abends und die Verabreichung des Phosphodiesterase-4 Inhibitors morgens, oder auch umgekehrt.

In einer vorteilhaften Ausführungsform liegen die wirksamen Komponenten dieser Kombination in Form einer fixen Kombination vor, wodurch die Anwendung für den Patienten vereinfacht ist.

Die erfindungsgemäße Kombination eines Glucocorticoids, insbesondere eines Soft-Steroids, mit einem Phosphodiesterase-4 Inhibitor kann sowohl prophylaktisch wie auch nach dem Auftreten von Symptomen verabreicht werden. Sie kann auch dazu dienen, das Fortschreiten der Krankheiten zu verlangsamen oder zu verhindern.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann der Phosphodiesterase-4 Inhibitor auch oral verabreicht werden. Zur Anwendung kommen dabei übliche galenische Zubereitungs-

formen wie Tabletten, Sirup, Kapseln, Präparationen mit verlangsamter Freisetzung, Pastillen oder Brausegranulate.

Feste Arzneiformen wie Tabletten können inerte Inhalts- und Trägerstoffe enthalten, wie z. B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat, Lactose, Stärke, Mannit, Alginate, Gelatine, Guar-Gummi, Magnesium- oder Aluminiumstearat, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, Silikonöl, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Agar-Agar oder pflanzliche oder tierische Fette und Öle, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglycol); für orale Applikationen geeignete Zubereitungen können gegebenenfalls zusätzliche Geschmacks- oder Süßstoffe enthalten. Die Zusammensetzungen in Kapselform können nach allgemein üblichen Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Verwendung der vorstehend genannten Trägerstoffe in einer Hartgelatine-Kapselschale. Sirupformulierungen bestehen üblicherweise aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder eines Salzes davon in einem flüssigen Träger wie beispielsweise Ethanol, Erdnussöl, Olivenöl, Glycerin oder Wasser, wobei Geschmacks- und Farbstoffe enthalten sein können. Für Zusammensetzungen in Form von Weichgelatine-Kapseln können üblicherweise zur Herstellung von Dispersionen oder Suspensionen verwendete pharmazeutische Träger eingesetzt werden, wie beispielsweise wässrige Gummis, Cellulosen, Silicate oder Öle, die in eine Weichgelatine-Kapselschale eingebaut werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden topische Zubereitungsformen bevorzugt, zu denen insbesondere intranasale und inhalative Formulierungen gehören. Intranasale Zubereitungen können als wässrige oder ölige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen, die intranasal verabreicht werden können. Für die inhalative Verabreichung eines Wirkstoffes kann dieser in Form einer Suspension, Lösung oder Emulsion verabreicht werden, die als trockenes Pulver oder als Aerosol verabreicht wird, wobei übliche Treibmittel wie fluoridierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Trichlorfluormethan verwendet werden können.

Das bevorzugte Soft-Steroid Loteprednolatabonat wird bevorzugt als Suspension in Wasser formuliert, mit weiteren Bestandteilen wie Konservierungsstoffen, Stabilisatoren, Isotonierungsmitteln, Verdickungsmitteln, Suspensionsstabilisatoren, Hilfsstoffen zur pH-Werteinstellung, Puffersystemen und Netzmitteln. Für weitere Details bezüglich geeigneter Hilfsstoffe wird beispielsweise auf die DE 19 947 234 verwiesen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können neben den wirksamen Bestandteilen Glucocorticoid, z. B. Loteprednoletabonat, und dem Phosphodiesterase-4 Inhibitor, z. B. N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid, weitere Bestandteile wie übliche Konservierungsstoffe, Stabilisatoren, Verdickungsmittel, Geschmacksstoffe etc. enthalten.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung liegt die Phosphodiesterase-4 Inhibitor-Zusammensetzung in Form eines Nasensprays oder eines Dosieraerosols oder eines Dosier-Trockenpulvers zur Inhalation vor. Die Glucocorticoid-Zusammensetzung ist bevorzugt ebenfalls eine topische Präparation, wobei für das Soft-Steroid Loteprednol wiederum eine Formulierung in Form von Nasenspray, Dosieraerosol oder Dosier-Trockenpulver zur Inhalation bevorzugt ist.

Die Wirkstoffe können von 1 bis 6 mal täglich verabreicht werden. Bevorzugt werden die Wirkstoffe 1 bis 2 mal täglich verabreicht, besonders bevorzugt 2 mal täglich. Die Dosis vom Phosphodiesterase-4 Inhibitor (z. B. das Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid oder Roflumilast) beträgt ungefähr 0,1 bis 20 mg pro Tag pro Erwachsener, bevorzugt zwischen 0,2 und 5 mg. Die Dosis vom Glucocorticoid, insbesondere Loteprednol, kann im Bereich der zugelassenen Dosierung liegen, d. h. im Rahmen von 0,1 bis 1,6 mg pro Tag, bevorzugt zwischen 0,2 und 0,8 mg pro Tag. Die tatsächliche Dosis hängt vom allgemeinen Zustand der Patienten (Alter, Gewicht, etc.) und dem Schweregrad der Erkrankung ab.

Patentansprüche

- 5
1. Zusammensetzung, umfassend ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination.
- 10
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid und dem Phosphodiesterase-4 Inhibitor um topisch verabreichbare Wirkstoffe handelt.
- 15
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Phosphodiesterase-4 Inhibitor um Rolipram, Piclamilast, Roflumilast, Cilomilast, dem Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid oder Mischungen davon handelt.
- 20
4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um ein Soft-Steroid handelt.
- 25
5. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um Beclomethason, Budesonid, Ciclesonid, Fluticason, Mometason oder Loteprednol oder einem pharmazeutisch verträglicher Ester davon handelt.
- 30
6. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um Loteprednoletabonat handelt.
7. Arzneimittel zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, enthaltend als Wirkstoff ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor in fixer oder freier Kombination, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen.

8. Arzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es topisch verabreichbar ist.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es simultan, sequenziell oder separat voneinander intranasal oder inhalativ verabreicht werden kann.
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine inhalierbare flüssige oder feste Zubereitung handelt.
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Phosphodiesterase-4 Inhibitor oral verabreichbar ist.
12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, enthaltend als Wirkstoffe ein Glucocorticoid und wenigstens einen Phosphodiesterase-4 Inhibitor, dadurch gekennzeichnet, dass man das Glucocorticoid und den oder die Phosphodiesterase-4 Inhibitoren einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.
13. Verwendung der fixen oder freien Kombination eines Glucocorticoids und eines Phosphodiesterase-4 Inhibitors zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Atemwegserkrankungen, allergischen Erkrankungen, Asthma und/oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen.
14. Verwendung gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Glucocorticoid um Loteprednolatabonat und bei dem Phosphodiesterase-4 Inhibitor um das Hydroxyindol-Derivat N-(3,5-Dichlorpyridin-4-yl)-2-[1-(4-fluorbenzyl)-5-hydroxyindol-3-yl]-2-oxoacetamid handelt.